

DOCKET NO.: 217151 US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Akira YAZAKI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/JP00/04096

INTERNATIONAL FILING DATE: June 22, 2000

FOR: QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE OR SALTS THEREOF

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Japan

APPLICATION NO
11-187492

DAY/MONTH/YEAR
01 July 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP00/04096. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

22.06.00

4
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 7月 1日

REC'D 11 AUG 2000

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第187492号

WIPO PCT

出願人
Applicant (s):

湧永製薬株式会社

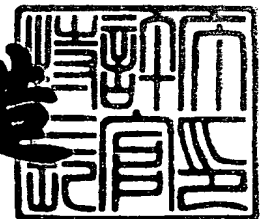
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月28日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3058479

【書類名】 特許願
 【整理番号】 P02651107
 【提出日】 平成11年 7月 1日
 【あて先】 特許庁長官殿
 【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社

内

【氏名】 矢崎 明

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社

内

【氏名】 新野 良子

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社

内

【氏名】 倉本 康弘

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社

内

【氏名】 平尾 勇造

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社

内

【氏名】 大下 嘉弘

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社

内

【氏名】 林 則博

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社
内

【氏名】 天野 浩貴

【特許出願人】

【識別番号】 000250100

【氏名又は名称】 湧永製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100106909

【弁理士】

【氏名又は名称】 棚井 澄雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

特平 1 1 - 1 8 7 4 9

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 キノリンカルボン酸誘導体又はその塩

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ブロモ - 7 - (3 - エチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸又はその塩。

【請求項 2】 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ブロモ - 7 - (3 - エチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸又はその塩を含有する抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は優れた抗菌作用と経口吸収性を有するキノリンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含む抗菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

キノリンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭 53 - 141286 号公報）、エノキサシン（特開昭 55 - 31042 号公報）、オフロキサシン（特開昭 57 - 46986 号公報）、シプロフロキサシン（特開昭 58 - 74667 号公報）、トスフロキサシン（特開昭 60 - 228479 号公報）等は感染症治療剤として、臨床に多く利用されている。しかしながら、これらの化合物は抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点で未だ不十分なものであった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、臨床上適用でき、優れた抗菌力、腸管吸収性、代謝

安定性を有し、副作用の少ない薬剤を提供することにある。

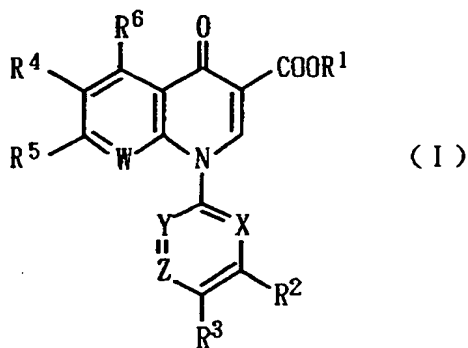
【0004】

【課題を解決するための手段】

斯かる実状において、本発明者らは、臨床上優れた薬剤を提供すべく、鋭意研究を行った結果、下記一般式 (I)

【0005】

【化1】



【0006】

〔式中、 R^1 は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、 R^2 はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^5 はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、X、Y及びZはそれぞれ同一又は異なってもよく、窒素原子、 $-CH=$ 又は $-CR^7$ = (ここで、 R^7 は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す) を示し (但し、X、Y及びZのうち少なくとも1つは窒素原子を示す)、Wは窒素原子又は $-CR^8=$ (ここで、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す) を示す。〕で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩が、優れた抗菌力を有し合成抗菌剤として有用であることを見出し、先に国際出願した (WO 97/11068号公報)。

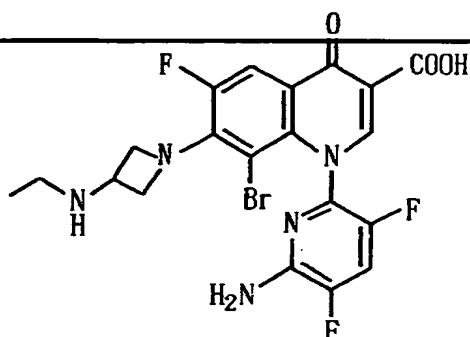
【0007】

そして、更に研究を重ねた結果、上記ピリドンカルボン酸誘導体 (I) のうち

、1位に6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジニル基、7位にエチルアミノアゼチジニル基、8位に臭素原子を有する下記式

【0008】

【化2】



【0009】

で表される1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩が、極めて優れた抗菌力とキノロン特有の毒性である光毒性を示さない等優れた性質を有すると共に、更に血中半減期が長く、バイオアベイラビリティが極めて高く、各種感染症の予防及び治療薬として極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

即ち、本発明は、1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（以下、「化合物1」という）又はその塩を提供するものであり、またこれらを有効成分とする抗菌剤を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明の化合物1は、酸付加塩または塩基付加塩の両方を形成することができる。なお、この塩にはキレートを形成したものも含まれる。

【0012】

酸付加塩としては、例えば（イ）塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸との塩、（ロ）ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸等の有機カルボン酸との塩、（ハ）メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等のスルホン酸との塩を、また塩基付加塩としては、例えば、（イ'）ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、（ロ'）カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、（ハ'）アンモニウム塩、（ニ'）トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N，N'-ジベンジリエチレンジアミン等の含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素等のハロゲン化ホウ素、アセトキシホウ素等の低級アシルオキシホウ素が挙げられる。これらの中では、酸付加塩が好ましく、特にマレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、塩酸塩が好ましい。

【0013】

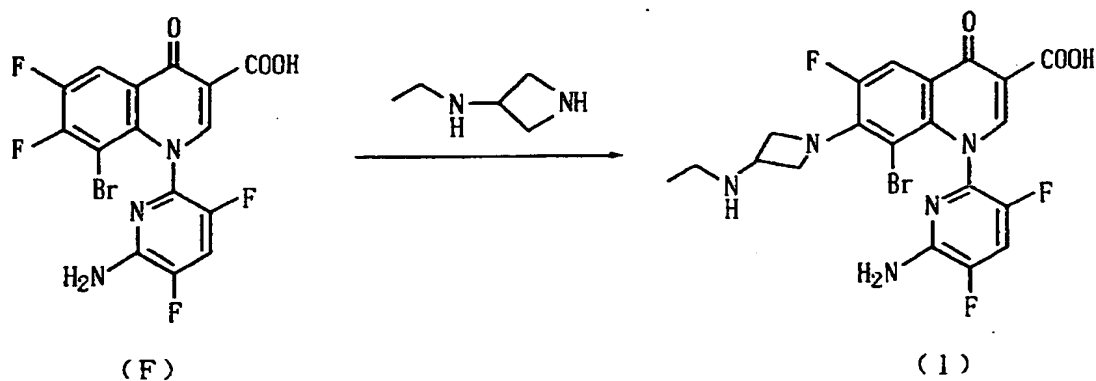
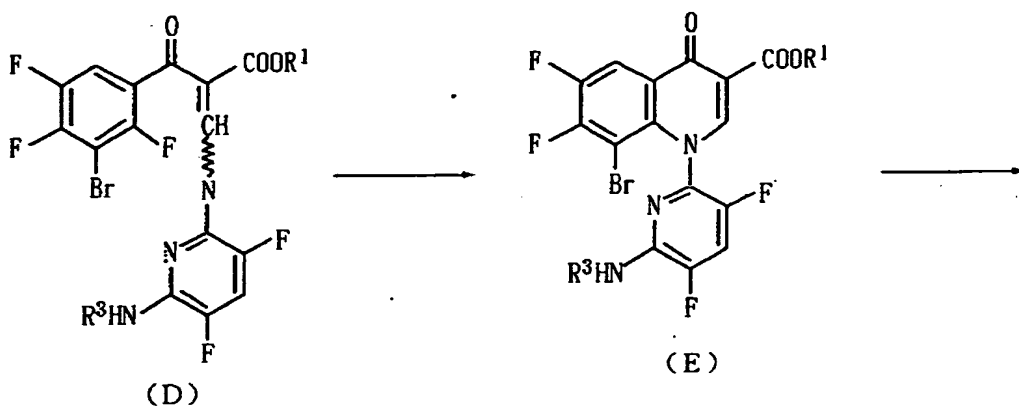
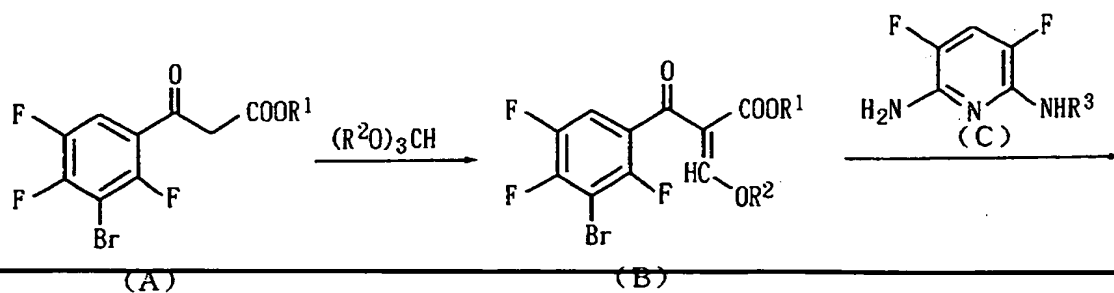
本発明の化合物1又はその塩は未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、その全ての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

【0014】

本発明の化合物1又はその塩は任意の方法で製造されるが、その一例を挙げれば次のとおりである。

【0015】

【化 3】



【0016】

〔式中、 R^1 、 R^2 は低級アルキル基を示し、 R^3 は水素原子又はアミノ保護基（例えば *t*-ブチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、1,1,3,3-テトラメチルブチル基等）を示す。〕

【0017】

本発明の化合物 1 は、化合物 (A) にオルトギ酸エチル又はオルトギ酸メチル

等のオルトギ酸エステル類を反応させてアクリル酸エステル誘導体 (B) とした後、アミノ化合物 (C) を反応させ化合物 (D) とし、次いで環化反応に付して化合物 (E) とし、これを加水分解するとにより化合物 (F) とした後、3-エチルアミノアゼチジンと反応させることにより得ることができる。

【0018】

化合物 (A) とオルトギ酸エステル類との反応は通常 0～160℃、好ましくは 50～150℃で行われ、反応時間は通常 10分～48時間、好ましくは 1～10時間である。またオルトギ酸エステルの使用量は、化合物 (A) に対して等モル以上、とりわけ約 1～10倍モルが好ましい。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカルボン酸無水物を加えることが望ましい。反応補助剤の量としては、化合物 (A) に対して等モル以上、とりわけ約 1～10倍モルが好ましい。

【0019】

化合物 (C) との反応は無溶媒又は適当な溶媒中で行われる。ここで使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のようなエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等のような脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類等が挙げられる。本反応は通常 0～150℃、好ましくは 0～100℃で行われ反応時間は、通常 10分～48時間である。化合物 (C) の使用量は化合物 (A) に対して、等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルである。

【0020】

また別法として、化合物 (A) に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール等のアセタール類を反応させた後、化合物 (C) を反応させて化合物 (D) へ導くこともできる。アセタール類との反応に使用される溶媒としては、本反応に影響しないものならいずれのものを用いてもよく、例えば、前述したものが挙げられる。本反応は通

常 0 から 150℃、好ましくは室温～100℃で行われ、反応時間は、10分～48時間、好ましくは1～10時間である。

【0021】

次に、化合物(D)を環化反応に付して化合物(E)を得る反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下適当な溶媒中で行われる。本反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類等が挙げられる。また使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のようなアルカリ金属類；水素化ナトリウム、水素化カルシウム、等のような金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のような無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド等のようなアルコキシド類、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム等のような金属フッ化物；トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン(DBU)等のような有機塩基類が挙げられる。本反応の温度は通常0～200℃、好ましくは室温～180℃がよく、反応は通常5分～24時間で終了する。塩基性化合物の使用量は化合物(D)に対して等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルがよい。

【0022】

化合物(E)を加水分解して、 R^1 のカルボキシ保護基及び／又は R^3 のアミノ保護基を脱離することにより化合物(F)を得ることができる。

加水分解は、通常の加水分解に用いられる反応条件のいずれも適用できるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸；あるいはp-トルエンスルホン酸等の有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のようなエーテル類、

アセトン、メチルエチルケトン等のようなケトン類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、通常室温～180℃、好ましくは室温～140℃で行われ、反応時間は通常1～24時間である。

【0023】

さらに、化合物(F)を3-エチルアミノアゼチジンと反応させることにより本発明の化合物1が得られる。

本反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール等のようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム等のようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等のような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、ピリジン等の反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて脱酸剤、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン(DBU)等の存在下、室温～160℃において行われる。反応時間は数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。3-エチルアミノアゼチジンの使用量は化合物(F)に対して等モル以上、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。

【0024】

化合物1は、常法に従い酸付加塩または塩基付加塩とすることができる。

本反応は、メタノール、エタノール等のようなアルコール類あるいは水等の極性溶媒中、本発明化合物1を塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸等の有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等のスルホン酸、或いは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の塩基性化合物、アンモニウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジ

ベンジルエチレンジアミン等の含窒素有機塩基の存在下、室温又は適宜加熱することにより行われる。

【0025】

尚、原料化合物（A）は、例えば以下の文献に記載の方法又はこれに準じた方法で製造することができる。

(1) J. Heterocyclic Chem. 22,1033(1985)

(2) Liebigs Ann. Chem. 29(1987)

(3) J. Med. Chem. 31,991(1988)

(4) J. Org. Chem. 35,930(1970)

(5) 特開昭 6 2 - 2 4 6 5 4 1 号

(6) 特開昭 6 2 - 2 6 2 7 2 号

(7) 特開昭 6 3 - 1 4 5 2 6 8 号

(8) J. Med. Chem. 29,2363 (1986)

(9) J. Fluorin. Chem. 28,361(1985)

(10) 特開昭 6 3 - 1 9 8 6 6 4 号

(11) 特開昭 6 3 - 2 6 4 4 6 1 号

(12) 特開昭 6 3 - 1 0 4 9 7 4 号

【0026】

また、原料化合物（C）は任意の方法によって製造できる。例えば、WO 9 7 / 1 1 0 6 8 号公報及びWO 9 7 / 3 8 9 7 1 号公報に記載のような、公知のハロゲン-アミン置換反応に従い、6員環を構成する炭素原子に結合しているハロゲン原子をアミン誘導体で置換することにより製造することができる。

【0027】

このようにして得られた本発明の化合物は、定法に従って単離、精製することができる。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離のアミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

【0028】

かくして得られた 1 位に 6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジニル基、7 位

にエチルアミノアゼチジニル基、8位に臭素原子を有する化合物1及びその塩は、試験例1～3に示すように、一般式(I)で表されるピリドンカルボン酸誘導体に関してこれまで考えられていた構造活性相関から予測できない効果、即ち極めて優れた抗菌力とキノロンに特有の毒性である光毒性を示さない等の優れた性質を保持したまま、更に経口投与での血中半減期が長く、投与後から24時間までのAUCから計算したバイオアベイラビリティが78%であるという極めて高い値を示す。

【0029】

本発明の化合物1又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

【0030】

注射のための製剤としては、製薬上許容し得る無菌の水溶液若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられ、非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としてプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブオイル及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチル等が挙げられる。また、斯かる溶液には適宜防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等の補助剤を含有することができる。これらの注射剤は、例えば細菌保持フィルターによる濾過、使用直前に滅菌剤或いは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

【0031】

点眼投与のための製剤には、必要に応じ本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

【0032】

経口投与のための固形製剤としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられるが、斯かる固形製剤の調整にあたっては、一般に本発明化合物を少なくとも一種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖又はデンプンと混和する。また通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を用いてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸

剤の場合には、更に緩衝剤を用いてもよく、錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

【0033】

経口投与のための液体製剤としては、通常使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシール剤が挙げられる。また、斯かる不活性希釈剤に加えて湿潤剤、乳化、懸濁剤の他、甘味、調味及び香味剤等の補助剤も配合することができる。

【0034】

経直腸剤投与のための製剤には、必要に応じ本発明化合物に加えてカカオ脂又は坐剤ワックス等の賦形剤を含有することができる。

【0035】

本発明化合物の投与量は、化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に一日当たり約 0.1 ~ 1000 mg / kg、特に約 0.5 ~ 100 mg / kg が好ましい。また、所望によりこの一日量を 2 ~ 4 回に分割して投与することもできる。

【0036】

【実施例】

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明する。

【0037】

参考例 1

エチル 8-ブロモ-1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

1. 32 g の 3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液 5 ml に、2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジンを TLC で反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了するまで加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固形残渣を得た。これに、1.

2 g の無水炭酸カリウムと 2 ml の N、N-ジメチルホルムアミドを加えて 90℃で 15 分攪拌した。放冷し、30 ml のクロロホルムと 300 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.41 g の標記化合物を無色粉末として得た。

【0038】

融点：198-203℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$;

1.38(s,9H), 1.40(t, J=7Hz, 3H), 4.04(q, J=7Hz, 2H), 4.71(brs, 1H),
7.20(dd, J=8Hz, 10Hz, 1H), 8.36(dd, J=9Hz, 10Hz, 1H), 8.54(s, 1H)

【0039】

参考例 2

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の合成

エチル 8-ブロモ-1-[6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 1.38 g を 3.5 ml の 4 規定塩酸と 3.5 ml の酢酸の混液に加えて、5 時間攪拌加熱環流した。5 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 1.10 g の標記化合物を無色粉末として得た。

【0040】

融点：272-278℃

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$;

6.80(s, 2H), 7.99(t, J=9Hz, 1H), 8.38(t, J=9Hz, 1H), 8.93(s, 1H)

【0041】

実施例 1

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-

7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(化合物1)の合成

3-エチルアミノアゼチジン 700 mg、1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.5 g、N-メチルピロリジン 2.0 g 及びジメチルスルホキシド 4.5 g を混合し、40℃で24時間加熱攪拌した。放冷後、イソプロピルエーテル 10 ml を加えて攪拌し、上澄みを除き、同じ操作をもう一度繰り返し、残渣を減圧下留去した。エタノール 5 ml を加えて30分間、70℃で加熱攪拌した。析出した固体をろ取した。1.38 g の標記化合物を得た。

【0042】

性状：無色粉末

融点：195-196℃

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$;

0.99(t, J=7Hz, 3H), 2.48(q, J=7Hz, 2H), 4.05-4.15(m, 2H), 4.35-4.42(m, 1H), 4.60-4.69(m, 2H), 6.74(brs, 2H), 7.88(d, J=14Hz, 1H), 7.93(t, J=9Hz, 1H), 8.69(s, 1H)

【0043】

実施例 2

1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 マレイン酸塩(化合物2)の合成
1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.38 g をエタノール 13 ml に加えてマレイン酸 400 mg を少しずつ加えた。70℃で5時間加熱還流した。放冷後、固体をろ取した。固体をエタノールで洗浄した。1.33 g の標記化合物を得た。

【0044】

性状：無色粉末

融点：196 - 199℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

1.16(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.93(q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.99-4.06(m, 1H), 4.41-4.48(m, 1H),
4.50-4.56(m, 1H), 4.67-4.74(m, 1H), 4.74-4.82(m, 1H), 6.02(s, 2H),
6.76(brs, 2H), 7.95(t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 8.75(s, 1H)

【0045】

試験例

本発明の化合物について、抗菌作用、光毒性試験、体内動態の各試験結果を試験例1～3に示す。比較化合物として、WO97/11068公報に記載の下記化合物を用いた。

比較化合物1：1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-メチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

比較化合物2：1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-クロロ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

(1) 抗菌作用

日本化学療法学会標準法(CHEMOTHERAPY, 29(1), 76, 1981)に準じ、最小発育阻止濃度(MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$)を測定した。結果を表1に示す。

【0046】

【表 1】

化合物	化合物 1	比較化合物 1	比較化合物 2
<i>S. aureus</i> 209P	0.013	0.013	0.013
MRSA W200	0.013	0.025	0.025
<i>S. epidermidis</i> IF012293	0.025	0.05	0.05
<i>E. faecalis</i> IF012580	0.39	0.39	0.78
<i>M. luteus</i> IF012708	0.39	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.025	0.05	0.025
<i>E. coli</i> NIHJ-JC2	0.025	0.013	0.025
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.05	0.025	0.05
<i>P. vulgaris</i> IF03167	0.1	0.1	0.2
<i>S. marcescens</i> IF03736	1.56	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> IF03445	0.78	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> E-2	1.56	0.78	1.56

【0047】

(2) 光毒性試験

次の方法により光毒性試験を行なった。

雌ICRマウス（5～6週齢）に被験化合物を静脈内投与（40mg/kg/10ml）した後、紫外線（320～400nm, 1.8mW/cm²/sec）を4時間照射した。照射直後を0時間とし、24、48時間後の耳の異常を観察した。

耳の異常については、異常無し（0点）、軽度の紅斑（1点）、中等度紅斑（2点）、重度の紅斑又は浮腫（3点）として評価した。結果を表2に示す。

【0048】

【表 2】

化合物	0 時間 (評点、頻度)	2 4 時間	4 8 時間
化合物 1	0、0 / 3	0、0 / 3	0、0 / 3
比較化合物 1	0、0 / 3	0、0 / 3	0、0 / 3
比較化合物 2	0、7、2 / 3	0、0 / 3	0、0 / 3

【0 0 4 9】

表 1 及び表 2 の結果から、本発明の化合物は、比較化合物と同等若しくはそれ以上の優れた抗菌活性を示し、光毒性についても陰性であった。

【0 0 5 0】

(3) 体内動態

本発明化合物のイヌにおける吸収性と排泄性を検討した。

1 6 ～ 1 7 時間絶食させた 2 ～ 4 年齢の雄性ビーグル犬に被験化合物の 0. 5 %メチルセルロース懸濁液 (10mg/ml/kg) を強制経口投与した。投与後、0. 2 5、0. 5、1、2、4、6、8 及び 2 4 時間に採血を行ない血清を得た。また、尿中排泄率を測定するために投与 2 4 時間後までの尿を採取した。血清中及び尿中の被験化合物濃度を *Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌とするペーパーディスク法により測定し、吸収性と排泄性を評価した。得られた結果を表 3 に示す。

【0 0 5 1】

【表 3】

化合物	n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC 0~8 h ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	尿中排泄率 (%)
化合物 1	3	4.82	1	3.8	22.8	19.8
化合物 2	3	3.73	1	4.8	17.6	17.4
比較化合物 1	2	2.35	0.5	2.0	8.54	14.8
比較化合物 1 の マレイン酸塩	3	1.49	1	3.8	7.66	16.7

【0052】

表 3 より本発明化合物の体内動態は、比較化合物と比較して著しく改善されていた。

【0053】

【発明の効果】

本発明の化合物 1 及びその塩は、極めて抗菌効果が高く低毒性であるという性質を保持しつつ、経口投与での血中半減期が長く、バイオアベイラビリティが極めて高いという特徴を有する。従って、人体及び動物に対する各種感染症の予防及び治療薬として、また、魚病変、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に、本発明の化合物 1 は抗ウイルス作用、特に HIV（人免疫不全ウイルス）作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブromo-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩、これを有効成分とする抗菌剤。

【効果】 極めて抗菌効果が高く低毒性であるという性質を保持しつつ、経口投与での血中半減期が長く、バイオアベイラビリティが極めて高いという特徴を有し、人体及び動物に対する各種感染症の予防及び治療薬等として広く使用することができる。

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書
 【提出日】 平成11年 9月 9日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【事件の表示】
 【出願番号】 平成11年特許願第187492号
 【補正をする者】

 【識別番号】 000250100
 【氏名又は名称】 湧永製薬株式会社
 【代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸

【手続補正 1】

 【補正対象書類名】 明細書
 【補正対象項目名】 0 0 4 1
 【補正方法】 変更
 【補正の内容】 1

【手続補正 2】

 【補正対象書類名】 明細書
 【補正対象項目名】 0 0 4 3
 【補正方法】 変更
 【補正の内容】 2
 【ブルーの要否】 要

【0041】

実施例 1

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(化合物 1)の合成

3-エチルアミノアゼチジン 700 mg、1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.5 g、N-メチルピロリジン 2.0 g 及びジメチルスルホキシド 4.5 g を混合し、40℃で24時間加熱撹拌した。放冷後、イソプロピルエーテル 10 ml を加えて撹拌し、上澄みを除き、同じ操作をもう一度繰り返し、残渣を減圧下留去した。エタノール 5 ml を加えて30分間、70℃で加熱撹拌した。析出した固体をろ取した。1.38 g の標記化合物を得た。

【0043】

実施例 2

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 マレイン酸塩 (化合物 2) の合成

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-1-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.38 g をエタノール 13 ml に加えてマレイン酸 400 mg を少しずつ加えた。70℃で5時間加熱還流した。放冷後、固体をろ取した。固体をエタノールで洗浄した。1.33 g の標記化合物を得た。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000250100]

1. 変更年月日	1994年10月11日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号
氏 名	湧永製薬株式会社